

主論文の要旨

Left ventricular end-diastolic dimension and septal e' are predictors of cardiac index at rest, while tricuspid annular plane systolic excursion is a predictor of peak oxygen uptake in patients with pulmonary hypertension

肺高血圧症患者において、左室拡張末期径と中隔 e' は安静時心係数を予測し、三尖弁輪収縮期移動距離は運動時最高酸素摂取量を予測しうる

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

中野 嘉久

【緒言】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は新たな特異的治療薬や治療方法が導入されているものの、いまだに右心不全の進行をきたす予後不良の疾患である。そのため日常診療では病状を詳細に把握するために繰り返し精査を実施しており、非侵襲的な検査方法として経胸壁心エコーや MRI が用いられている。心エコーは日常臨床において非常に簡便で有用な方法であり、様々な指標を測定することで心機能を評価することが可能である。

右心カテーテル検査によって得られる心係数(CI)、及び心肺運動負荷試験(CPET)で測定される最高酸素摂取量(peak VO₂)はいずれも肺高血圧症の予後因子として知られている。しかしながらこれら侵襲的検査によって得られた予後因子と非侵襲的検査である心エコーによって得られる指標との関連を示す報告は十分ではない。そのため、今回我々は PAH 及び CTEPH 患者において、心エコー検査の際に日常診療で頻用される指標と予後因子である CI 並びに peak VO₂ との関連性を検討した。

【対象及び方法】

対象は 2012 年 4 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日までの間に名古屋大学医学部附属病院を初回受診した PAH 及び CTEPH の連続 53 症例とした。全ての対象患者において経胸壁心エコー、右心カテーテル検査、CPET を含む精査が実施された。肺高血圧症の診断にあたっては、右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧(mPAP) ≥ 25 mmHg かつ肺動脈楔入圧(PAWP) ≤ 15 と定義した。閉塞性、拘束性肺疾患を合併した患者、左心疾患を合併した患者及び先天性心疾患を合併した患者は除外した。

【結果】

平均年齢は 53.7 歳で 16 名(30%)が男性であった(Table 1)。53 名中 23 名が PAH、30 名が CTEPH 患者であった。41 名(77%)は未治療だった一方で、12 名(23%)はすでに前医にて肺血管拡張薬の内服治療が開始されていた。19 名(36%)は WHO 機能分類 III/IV と重度の症状を呈していた。心エコー検査では、三尖弁収縮期圧較差(TRPG)は 74.1 ± 23.4 mmHg と上昇を認め、三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)は 17.3 ± 4.9 mm と低下を認めいずれの指標も重度の肺高血圧症を示唆していた(Table 2)。右心カテーテル検査においても、高度の mPAP 上昇及び心拍出量の低下、肺血管抵抗の上昇を認めた。

各種心エコー指標と安静時血行動態との関連を解析した(Figure 2)。その結果、左室拡張末期径(LVDd)、中隔側僧帽弁輪最大拡張早期運動速度(中隔 e')、TRPG、TAPSE はいずれも CI と有意な相関が認められた(LVDd; $r = 0.477$; $P < 0.001$ 、中隔 e'; $r = 0.463$ 、 $P = 0.001$ 、TRPG; $r = -0.455$ 、 $P = 0.001$ 、TAPSE; $r = 0.406$ 、 $P = 0.003$)。同様に、LVDd、中隔 e'、TRPG、TAPSE は 1 回拍出量係数(SVI)とも有意な相関が認められた。次に、自覚症状、心エコー指標、血液生化学検査、血行動態指標のうち単回帰分析にて有意であった独立因子及び臨床上重要と考えられた心拍数を加えた 8 つ

の独立因子を用いてステップワイズ法による重回帰分析を行った。その結果、LVDdと中隔 e'は肺高血圧症の予後因子である CI と有意な関連が認められた(Table 3)。同様に SVI についても重回帰分析で解析を行うと、LVDd、中隔 e'及び脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値は SVI と有意な関連が認められた(Table 4)。

本研究の対象患者に実施した CPET により得られた peak VO₂ 値、VE/VCO₂ slope 値は重度の運動耐容能低下を示していた(Table 2)。各種心エコー指標と運動耐容能指標との関連性を評価した(Figure 3)。TAPSE, TRPG, LVDd はいずれも peak VO₂ と有意な相関がみられた(TAPSE; $r=0.534$, $P<0.001$, TRPG; $r=-0.466$, $P=0.001$, LVDd; $r=0.411$, $P=0.002$)。次に、自覚症状、心エコー指標、血液生化学検査、血行動態指標のうち単回帰分析にて有意であった9つの独立因子を用いて重回帰分析を行った結果、TAPSE と SvO₂ は肺高血圧症の予後因子である peak VO₂ と有意な関連が認められた(Table 5)。

【考察】

PAH 及び CTEPH 患者を対象とした本研究において、LVDd 及び中隔 e' は安静時 CI と有意な関連を認め、また TAPSE は peak VO₂ と有意な関連を認めた。

PAH 及び CTEPH 患者において、日常診療で頻用される心エコー指標により予後因子を推測することが可能であった。肺高血圧症患者においても左右両心室を評価することが重要であると考えられ、心エコー検査において左心機能を表す LVDd 及び中隔 e' から安静時心拍出量を、また右心機能を表す TAPSE から運動時 peak VO₂ を推測しうることが示された。

本研究では対象となった PAH 及び CTEPH の患者において、左室の拡張期心エコー指標は CI と関連が認められた。肺高血圧症が進展するに従って、両心室の直接的もしくは連続的な交互作用により左室の容量低下すなわち拡張末期容積の低下をきたし、結果として左室の心拍出量を低下させる。それゆえ、左室拡張末期容積を簡易的に推測できる心エコー指標である LVDd が CI と有意な関連を認めた、と考えられる。PAH 患者を対象とした MRI を用いた過去の報告では、PAH 患者では左室拡張末期容積の低下を認め、左室拡張末期容積係数は SVI と強く相関したことが示されている。心エコーで得られる指標には左室の圧排の程度を表す Eccentricity Index や、SV を計算式を用いて推定する方法などがあるが、LVDd は非常に簡便に測定でき日常診療で常に測定される指標であり、CI を推定するには非常に有用であると考えられる。

左室拡張早期の弛緩障害を示唆する中隔 e' は CI と有意な関連を認めた。PAH 患者を対象とした MRI を用いた報告では、拡張早期に心室中隔がもっとも左室側に圧排される時相での左室流入速度は左室拡張末期容積と有意に相関がみられ、これは左室拡張早期の弛緩障害を示唆する。また肺動脈内膜剥離術を施行した CTEPH 患者を対象とした MRI を用いた研究では、手術前に実施した心エコーにおいて、僧帽弁口血流速波形の拡張早期波 (E 波) 及び、E/A が低下していること、またそれらの値が術後に正常範囲に改善したことが報告されており、左房から左室への流入が制限されて

いることが示唆されている。今回の研究では、低下した中隔 e' が左室の容量減少を表すのか、左室の拡張障害を表すのかは定かではない。しかしながら、本研究結果により肺高血圧症患者においては右心機能だけでなく左心機能も評価することが重要であることが示された。

運動時の peak VO_2 は肺高血圧症患者においては重要な予後因子である。本研究では、 SvO_2 の低下及び右室収縮障害を表す TAPSE の低下は有意に peak VO_2 の低下と関連がみられた。PAH 患者に対してドブタミン負荷心エコーを実施した過去の研究では、安静時及び薬物負荷時のいずれにおいても三尖弁輪収縮期運動速度(s')が peak VO_2 と有意に相関したことを報告している。さらに安静時の TAPSE についても同様に peak VO_2 と相関があることを報告しており、今回の結果とも合致する。これらの結果より、PAH 及び CTEPH 患者において、右心機能は運動耐容能と強く関連していると考えられ、心エコーによる右心収縮機能評価は運動耐容能を評価するうえで非常に有用であると考えられる。

本研究では実臨床で行われた検査を評価解析しており、心エコー、CPET、右心カテーテル検査を同日に施行することは困難であったため各検査は可能な限り近い日程で実施された。また心エコーによる心機能評価においては、側壁 e' や右心機能を表す指標 (RVFAC、 s' 、MPI 等) は一部の症例でしか測定しておらず今回の解析には含まなかった。左心疾患、慢性肺疾患及び先天性心疾患による肺高血圧症の症例は除外しており、これらの群においても同じ結果が適応できるかは今後の検討課題である。さらに今回は初診時の横断的研究であるが、患者の状態の変化とそれに伴う各種検査指標の変化との関係性、さらには予後との関連についても今後検討すべき課題である。

【結語】

PAH 及び CTEPH 患者においては、LVDd と中隔 e' は CI と有意な関連を認め、TAPSE は peak VO_2 と有意な関連を認めた。今回の結果により PAH 及び CTEPH 患者においては右心機能と左心機能を両方評価することが重要であることが明らかになった。さらに非侵襲的な検査である心エコーによって、侵襲的検査により得られる CI や peak VO_2 を推測しうることが明らかになった。